# Die Kolloidclearance der Leber als Indikator der Leberdurchblutung unter der Wirkung physikalischer Therapie

Peter Peller

1962

AUS INSTITUT UND POLIKLINIK FÜR PHYSIKALISCHE THERAPIE
UND RONTGENOLOGIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
„RIEDER-INSTITUT"

Direktor: Prof. Dr. H. von Braunbehrens

# Die Kolloidclearance der Leber als Indikator der Leberdurchblutung unter der Wirkung physikalischer Therapie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Peller
aus Wassertrüdingen/Mittelfranken

München 1962

A. Schubert, München 5, Cornelliusstr. 21 · Telefon 221777

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. H. W. Pabst
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. von Braunbehrens
Dekan: Prof. Dr. A. Herrmann
Tag der mündlichen Prüfung: 6. November 1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

INHALTSVERZEICHNIS


I. Methoden zur Erfassung der Leberdurchblutung und bisher Bekanntes über die Wirkung physikalisch-therapeutischer Verfahren auf die Leberdurchblutung Seite 5

II. Methode " 9

III. Ergebnisse
1. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse
a) Reproduktionsversuche mit kurzfristigem Abstand zwischen Erst- und Zweittest " 12

b) Reproduktionsversuche mit zeitlich längerem Abstand zwischen Erst- und Zweittest " 15

2. Wirkung physikalisch-therapeutischer Maßnahmen auf die Leberdurchblutung
a) Lokale Applikation von trockener und feuchter Wärme (Heizkissen und feuchtheiße Kataplasmen) " 20

b) Thermoindifferente und hyperthermische Süßwasservollbäder " 26

IV. Diskussion
1. Methode " 33

2. Physikalische Therapie " 38

V. Zusammenfassung " 45

VI. Literaturangaben " 48

## Methoden zur Erfassung der Leberdurchblutung und bisher Bekanntes über die Wirkung physikalisch-therapeutischer Verfahren auf die Leberdurchblutung

Mit der Einführung radioaktiver Isotope in die medizinische Forschung haben sich die Möglichkeiten, Stoffwechsel und Hämodynamik des Organismus quantitativ zu erfassen, wesentlich verbessert. Die komplizierte Registrierung des Leberblutflusses, die lange im Schatten der einfacheren Parenchymfunktionsproben stand, konnte erst durch die Anwendung von Radioelementen zum klinisch brauchbaren, ungefährlichen Verfahren entwickelt werden. Lange Zeit war die Messung der Leberdurchblutung wegen des notwendigen operativen Eingriffes (Stromuhr, Thermostromuhr, direkte Ausflußmessung, Durchströmungsversuche) nur im Tierversuch möglich (Grab, Janssen, Rein (10), Schwiegk (24) et al.)

Bradley (2) kommt das Verdienst zu, die erste brauchbare Methode zur Bestimmung der Leberdurchströmung beim Menschen erarbeitet zu haben. Seine Bromsulfalein-Methode erfordert aber die Einführung eines Katheders in eine der Lebervenen, bedarf also wegen der großen Belastung des Patienten einer strengen Indikationsstellung. Außerdem ist der nach dem Fick'schen Prinzip errechnete Blutfluß einer Lebervene nicht repräsentativ für die Gesamtdurchströmung des Organs.

Sheppard und Mitarbeiter (25) beobachteten am Hund, daß intravenös injizierte kolloidale Radiogoldteilchen elektiv von den Phagozyten der Leber und der Milz aufgenommen wurden. Sie kamen zu dem Schluß, daß aus der Verschwinderate des Kolloids aus dem peripheren Blut die Leberdurchblutung geschätzt werden könne.

Dieser Gedankengang wurde in der Praxis verwirklicht von Dobson und Mitarbeitern (7). Daß sich die Methode nicht zur einfachen Routineuntersuchung entwickelte, scheiterte an der schwierigen Herstellung des mit Radiojod markierten kolloidalen Chromphosphats. Daneben ent-

standen Verfahren mit jodiertem Albumin und markiertem Bengalrot (Wolf (18)). Die Einführung von kolloidalem Radiogold in die Klinik verdanken wir im wesentlichen Falkner, Neumayr und Vetter (8), die sich wieder auf die Arbeiten von Sheppard bezogen. Die elegante, unblutige Methode erlaubt unter geringster Belästigung des Patienten eine für die Klnik ausreichende Routinediagnostik.

Neben der Extraktions- und Kolloiduntersuchung steht noch die von Grayson (13) entwickelte kalorimetrische Methode zur Verfügung. Sie setzt im Prinzip eine lineare Abhängigkeit zwischen Wärmekonvektion und der das Organ durchströmenden Blutmenge voraus. Da die erforderliche Wärmeleitsonde in direktem Kontakt mit dem Lebergewebe oder zumindest mit dem Lebervenenblut stehen muß, hat das Verfahren nur eine begrenzte Anwendungsmöglichkeit.

Die Wirkung lokaler physikalischer Verfahren auf die Leberdurchblutung haben hauptsächlich Demling und Gromotka (4, 5, 6), Kinzelmeier, Wolf und Hennig (18) und Schwiegk (24) im Tierversuch untersucht. Einzelheiten sind im Diskussionsteil ausführlich abgehandelt.

Arbeiten über den Einfluß von thermoindifferenten und hyperthermischen Süßwasservollbädern auf die Leberdurchströmung sind uns nicht bekannt. Nur Schwiegk (24) konnte im Tierversuch zeigen, daß bei einer Ganzkörpererwärmung eine Minderung der Leberdurchblutung auftritt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Reproduzierbarkeit der übernommenen, etwas modifizierten Radiogoldmethode zu beweisen, die Wirkung lokaler Wärmeapplikation und die Bedeutung von Bädern auf die Leberdurchblutung zu untersuchen.

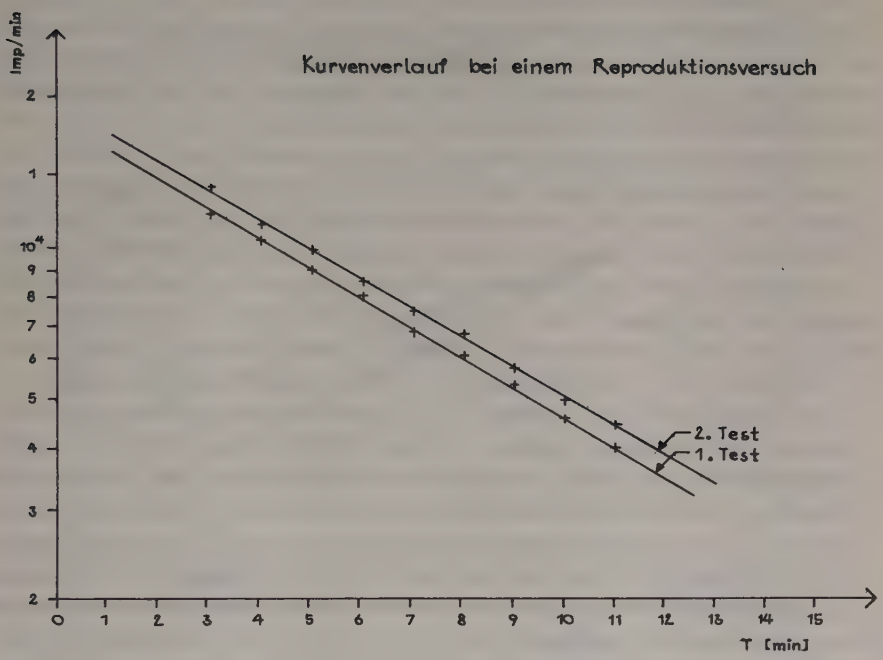


Abb. 1a: Radiogoldclearance
Kurvenverlauf bei einem Reproduktionsversuch
(Abszisse: Zeit post inject.; Ordinate: Impulse/min./2ml Vollblut)

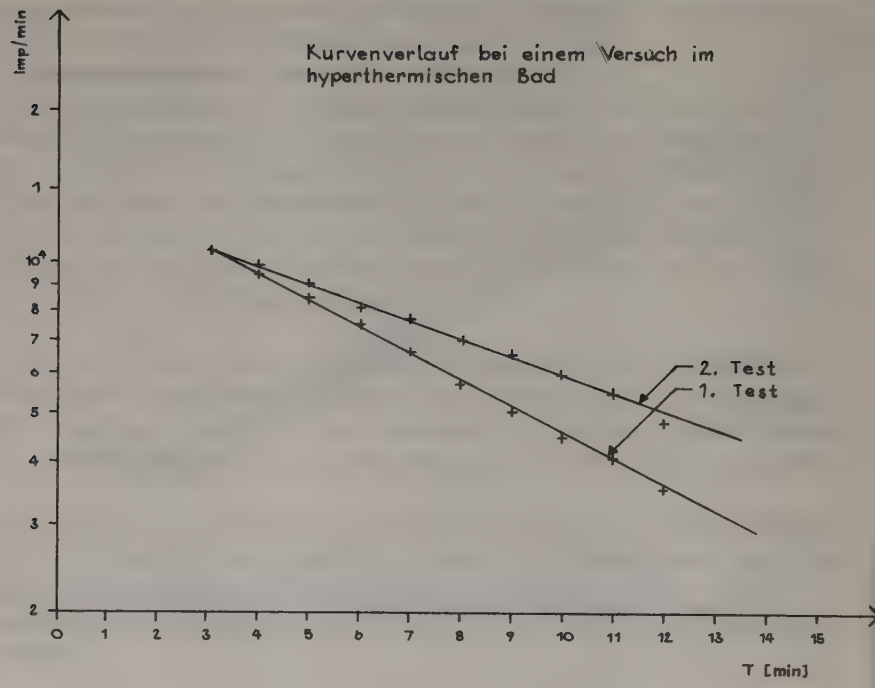


Abb. 1b: Radiogoldclearance
Kurvenverlauf bei einem Versuch im hyperthermischen Bad (Abszisse: Zeit post inject.; Ordinate: Impulse/min/2ml Vollblut.)

## II. METHODE

Die Methode ( 17, 30) beruht im Prinzip darauf, daß in den Blutkreislauf eingebrachte, radioaktiv markierte, kolloidale Teilchen bestimmter Größe fast ausschließlich durch die Kupfferschen Sternzellen der Leber aus dem Plasma eliminiert werden, unabhängig vom Zustand des Leberparenchyms. Die Kolliodanfangskonzentration fällt im peripheren Blut exponentiell gegen die Zeit ab. Damit stellt die Verschwinderate des Kolloids aus dem Blut ein Maß für die Durchblutung der Leber dar, da die Anzahl der pro Zeiteinheit abgefangenen Teilchen nur vom Blutangebot an die Leber abhängig ist. Dabei steht fest, daß der Begriff der Leberdurchblutung im Sinne dieser Arbeit als eine Summe von Faktoren aufzufassen ist, welche mit der angewandten Methode nicht aufgegliedert werden kann. Als Kolloid verwendeten wir radioaktives Gold aus dem Radiochemical Centre Amersham England, einen relativ starken und -Strahler mit kurzer Zerfallszeit (Halbwertszeit 2,7 Tage). Seine Herstellung erfolgt in der Weise, daß ein kleiner Teil von inaktiven $Au^{197}$-Ionen einer Goldsalzlösung in radioaktive $Au^{198}$-Ionen übergeführt wird. Daran anschließend wird die Salzlösung mit Glukose reduziert und das entstandene Kolloid mit Gelatine stabilisiert. Eine andere Trägersubstanz ist nicht beigefügt. Der Durchmesser der Teilchen liegt zwischen 25 und 200 Å, im Durchschnitt beträgt er 50 bis 60 Å. Bei unseren Untersuchungen gingen wir so vor, daß wir 30 µC Radiogold intravenös in die Cubitalvene eines Armes injizierten und über eine Kanüle am anderen Arm, die über die Versuchsdauer liegenblieb, venöses Blut zu den Zeiten 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 und 11 Minuten p. i. entnahmen. (Entnahmedauer der Einzelproben etwa bis 5 sec.) Nach einer Stunde wurden noch einmal die gleiche Menge Kolloid verabfolgt und Blutproben wie oben beschrieben entnommen. Kurz vor dieser Zweitinjektion entnahmen wir zu den Zeiten 55, 58 und 60 Minuten p. i. Blut, um die noch vorhandene Plasmaaktivität zu bestimmen. In keinem Fall wurde die von Vetter angegebene Grenze von 250 µgm Trägersubstanz überschritten, bei der Mehrzahl der Fälle lag sie unter 100 µgm.

Je 2 ml Vollblut aus den Proben wurden im Bohrlochkristall eines Szintillationszählers ausgemessen. Die Zählzeit wurde so gewählt, daß der Fehler, der jeder Impulszahl anhaftet und im günstigsten Fall Wurzel der Zählrate ( N) beträgt, für alle Proben etwa bei 1 - 2 % lag.

Anstelle der üblichen graphischen Methode, bei der die Impulszahlen N auf semilogerithmischen Papier gegen die Zeit aufgetragen werden und durch die so erhaltenen Punkte eine möglichst günstige Gerade gelegt wird, benützen wir den rechnerischen Weg, um diese Gerade zu bestimmen. Die Exponentialfunktion $N = N_o e^{kt}$ (N = Zählrate der Konzentration zur Zeit t, $N_o$ = Zählrate der Anfangskonzentration, k = Klärwertkonstante) wird in die linearisierte Form $\ln N = \ln N_o + kt$ umgewandelt; sie stellt die Gleichung der gesuchten Regressionsgeraden dar, welche durch n Paare ($N_i$, $t_i$) optimal verlaufen soll. Ihre Steigung k (Regressionskoeffizient) läßt sich durch folgende Beziehung ermitteln:

$$k = \frac{\Sigma\ (\ln N_i)\, t_i - \overline{\ln N}\ \Sigma t_i}{\Sigma t_i^2 \quad - \bar{t} \quad \Sigma t_i} \qquad *)$$

$\ln N_i$ = natürlicher Logarithmus der Zählraten
$\overline{\ln N}$ = Mittelwert des natürlichen Logarithmus der Zählraten
$\bar{t}$ = Mittelwert der Entnahmezeiten $t_i$

Versuchsbeispiel:

| $N_i$ (Imp/min) | $t_i$ (min) | $\ln N_i$ | $t_i^2$ | $\ln N_i t_i$ |
|---|---|---|---|---|
| 14 807 | 3 | 9,6024 | 9 | 28,8072 |
| 12 097 | 4 | 9,4009 | 16 | 37,6036 |
| 9 539 | 5 | 9,1632 | 25 | 45,8160 |
| 8 359 | 6 | 9,0312 | 36 | 54,1872 |
| 6 681 | 7 | 8,8069 | 49 | 61,6483 |
| 5 299 | 9 | 8,5754 | 81 | 77,1786 |
| 3 967 | 11 | 8,2865 | 121 | 91,1515 |
| 3 010 | 13 | 8,0097 | 169 | 104,1261 |
| | 58 | 70,8762 | 506 | 500,5185 |

$\bar{t} = 7{,}25 \qquad \overline{\ln N} = 8{,}8595$

*) Bei der numerischen Auswertung wird k stets negativ. Das negative Vorzeichen ist im folgenden der Einfachheit halber weggelassen.

$$k = \frac{500{,}5185 - 513{,}8525}{506 \quad - 7{,}25 \cdot 58} = - 0{,}156$$

Der Arbeitsaufwand ist für beide Methoden etwa gleich groß, wenn man für die hier beschriebene eine selbstschreibende, elektrische Rechenmaschine zur Verfügung hat. Da man sich zudem graphisch über die Lage der Einzelpunkte grob informieren kann, besitzen die mathematisch bestimmten Konstanten größere Exaktheit. Für Routineuntersuchungen genügt die graphische Methode vollauf.

Die Auswertung von Vollblut hat den Vorteil, daß auch hämolysierte Proben verwendet werden können, die sonst bei Plasmaauswertung verloren gegangen wären.

## III. ERGEBNISSE

Zur Berechnung des Normalbereiches der Klärwertkonstanten standen uns mit Vorversuchen 48 auswertbare Teste zur Verfügung. 9 Werte mußten ausgeschieden werden, da die entsprechenden Probanden leber-, herz- oder kreislaufkrank waren. Bei 39 Patienten ergab sich eine durchschnittliche Klärwertkonstante von 0,146. Der dazugehörige Normalbereich M $\pm$ 2s lag zwischen 0,093 und 0,199. Von diesem Bereich werden 95,5 % aller zufälligen Abweichungen vom Mittelwert M = 0,146 erfaßt.

1) Reproduzierbarkeit der Ergebnisse:

a) Reproduktionsversuche mit kurzfristigem Abstand zwischen Erst- und Zweittest.

Es kamen 10 Patienten zur Untersuchung. Es handelte sich dabei hauptsächlich um leber-, herz- und kreislaufgesunde Probanden. Die Funktionstüchtigkeit des Leberparenchyms wurde durch die üblichen Serumlabilitätsproben und größtenteils auch mit dem Bromsulfaleintest nachgewiesen.

Folgende Patienten hatten davon abweichend Herz- oder Leberparenchymbefunde:

Nr. 2 Rechtsinsuffizienz, BST-Retension 12 % (normal bis 5 %)
Nr. 3 absolute Arrhythmie mit Vorhofflattern, BST-Ret. 42 %
Nr. 6 BST-Ret. 19 %

Die Patienten lagen auf einem Ruhebett und blieben während der gesamten Versuchsdauer (etwa 75 min.) unter konstanten Bedingungen. Die Klärwertkonstanten aus Erst- und Zweittest unterscheiden sich im Durchschnitt um etwa 0,2 %; die größte Einzelabweichung beträgt 9 % (Tab. 1 und Abb. 2). Somit stehen die Werte in etwaiger Übereinstimmung mit den Daten, die H. Vetter (24) angegeben hat. Er beobachtete eine durchschnitt

liche Abweichung von 0,2 % (bei 5 Versuchspersonen) und eine maximale Differenz von 3,4 %.

Tabelle 1: Reproduzierbarkeit der Radiogoldclearance bei kurzfristigem Abstand zwischen Erst- und Zweittest.

| Nr. | Alter | Diagnose | $K_1$ | $K_2$ | $\frac{K_2}{K_1} = x$ | $K_2-K_1 = d$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 20 | Sarkom | 0,199 | 0,197 | 0,989 | -0,002 |
| 2 | 72 | Rectum-Ca | 0,085 | 0,085 | 1,000 | 0,000 |
| 3 | 51 | Lebercirrh. Hyperthyr. | 0,123 | 0,125 | 1,016 | +0,002 |
| 4 | 71 | Osteosa | 0,136 | 0,135 | 0,992 | -0,001 |
| 5 | 60 | Bronch.-Ca | 0,134 | 0,122 | 0,910 | -0,012 |
| 6 | 63 | Bronch.-Ca | 0,132 | 0,138 | 1,046 | +0,006 |
| 7 | 77 | Hautcanc. | 0,132 | 0,130 | 0,985 | -0,002 |
| 8 | 18 | Mediast. Sa | 0,156 | 0,159 | 1,019 | +0,003 |
| 9 | 33 | Hodgkin | 0,157 | 0,152 | 0,968 | -0,005 |
| 10 | 83 | Haut-Ca | 0,103 | 0,109 | 1,058 | +0,006 |
| | | Summe | | | 9,983 | -0,005 |
| | | Mittelwert | $\bar{x}$ = 0,9983 | | | $\bar{d}$ = -0,0005 |
| | | Standardabweichung | s = 0,042 | | | |

Berechnung der Standardabweichung:

Standardabweichung: $s^2 = \frac{1}{(n-1)} \left( \Sigma x^2 - \bar{x} \Sigma x \right)$

$s^2 = \frac{1}{9} (9,981631 - 0,9983 \cdot 9,983) = 0,00173$

$s = 0,042$

Die Prüfung darauf, ob sich der Mittelwert der Differenzen der Klärwertkonstanten signifikant von Null unterscheidet, ist in diesem Fall überflüssig. Der Beweis soll jedoch hier als Beispiel für alle weiteren Untersuchungsgruppen kurz durchgerechnet werden.

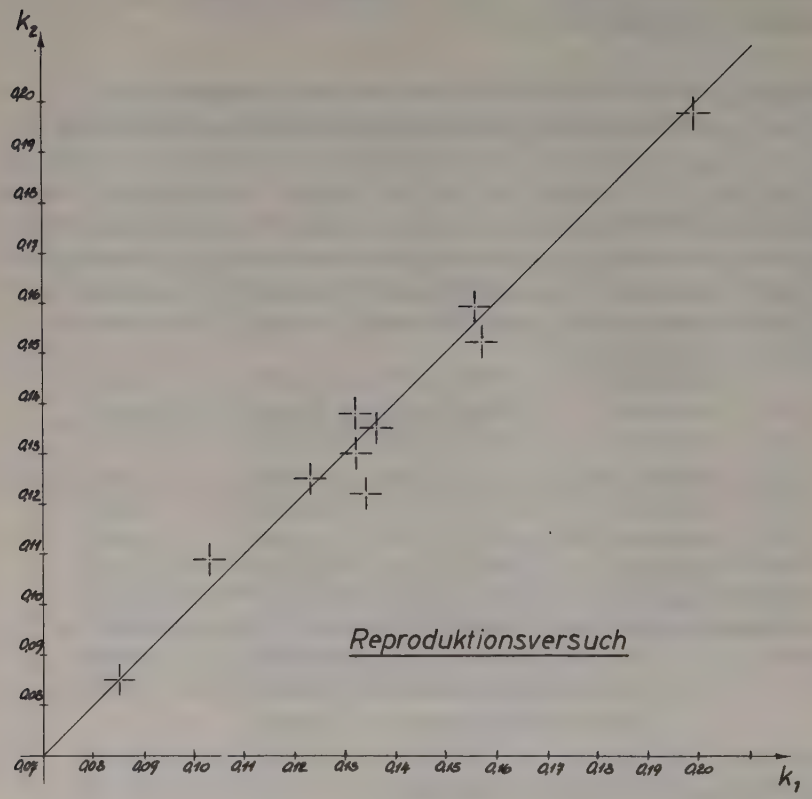


Abb. 2: Reproduktionsversuche bei kurzfristigem Abstand zwischen Erst- und Zweittest. Abszisse: Klärwertkonstante des ersten Versuches ($k_1$); Ordinate: Klärwertkonstante des zweiten Versuches ($k_2$). Stimmen $k_1$ und $k_2$ überein, so liegt der Schnittpunkt auf der ausgezogenen 45°-Linie. Erfolgt eine Abnahme der Leberdurchblutung im zweiten Versuch, so fällt das Kreuz in den Raum unter der 45°-Linie; bei einer Zunahme in den Raum darüber.

Prüfung der Signifikanz (mittels der t-Verteilung nach Student)

$$t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}} \qquad s^2_{\bar{d}} = \frac{1}{n(n-1)} \left( \sum d^2 - \bar{d} \sum d \right)$$

$\bar{d}$ = Mittelwert der Konstantendifferenz

$s_{\bar{d}}$ = Standardabweichung des Mittelwertes

$$s^2_{\bar{d}} = \frac{1}{90}(0{,}000263 - 0{,}005 \cdot 0{,}0005) = 0{,}000\ 003$$

$$s_{\bar{d}} = 0{,}00170$$

$$t = \frac{0{,}00050}{0{,}00170} = 0{,}29$$

Die einem t = 0,29 zugehörende Irrtumswahrscheinlichkeit P liegt bei einem Freiheitsgrad von v = 9 zwischen 70 und 80 %. Somit dürfte der Mittelwert der Konstantendifferenzen nur zufällig von Null abweichen.

b) Reproduktionsversuche mit zeitlich längerem Abstand zwischen Erst- und Zweittest

In Vorversuchen wurden 5 Patienten mit der gleichen Versuchsmethode getestet, nur mit dem Unterschied, daß der Zweitversuch nicht unmittelbar an den Erstversuch anschloß, sondern erst nach Stunden oder Tagen wiederholt wurde. Die Konstantendifferenzen aus Erst- und Zweitversuch sind teilweise sehr groß (Tab. 2). In einem Fall (*) gaben wir im Zweitversuch Radiogold aus einer anderen Lieferung wie im Erstversuch.

Tabelle 2: Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei längerem Abstand zwischen Erst- und Zweittest

| Nr. | $K_1$ | $K_2$ | $\frac{K_2}{K_1}$ | Zeitdifferenz |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,111 | 0,111 | 1,000 | 6 Tage |
| 2 | 0,126 | 0,146 | 1,159 | 6 Stunden |
| 3 | 0,169 | 0,155 | 0,917 | 4 Tage |
| 4 | 0,128 | 0,103 | 0,805 | 4 Tage |
| 5 * | 0,128 | 0,168 | 1,312 | 13 Tage |
| | Summe | | 5,193 | |
| | Mittelwert | | 1,0386 | |
| | Standardabweichung | | 0,294 | |

Bei der Prüfung, ob sich der Mittelwert der Konstantendifferenzen von Null wesentlich unterscheidet, erhält man für t 0,2; und eine zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit P von etwa 80 %.

Wodurch die großen Differenzen zwischen den Erst- und Zweitkonstanten am gleichen Patienten verursacht sind, läßt sich nicht erklären. Im Gegensatz zu diesen recht beträchtlichen Streuungen haben P. Kummer und A. Ott (17) sehr konstante Werte bei einem Patienten gefunden. Es ist möglich, daß unsere Patienten beim Zweitversuch nicht unter gleichen Bedingungen standen; aber unsere Ergebnisse zeigen, daß man doch vorsichtig sein sollte bei etwaigen diagnostischen Rückschlüssen. Ein Patient wurde bei den Reproduktionsversuchen mit größerem zeitlichen Abstand des Zweittestes zum Ersttest mit Radiogold aus zwei verschiedenen Sendungen getestet. Da sich eine große Konstantendifferenz zeigte, und da wir in Vorversuchen ähnliche Beobachtungen machten, war es naheliegend anzunehmen, daß die Einzellieferungen von verschiedener Qualität waren. Eine von uns veranlaßte Stellungnahme aus

Amersham auf die Frage, ob die Kolloidgröße in den einzelnen Lieferungen konstant bliebe, gab keine absolut eindeutige Antwort: "Jede Kolloiddarstellung erfolgt nach genau demselben Verfahren. Daher ist zu erwarten, daß die Durchschnittsgröße der Teilchen im wesentlichen gleich bleibt, obwohl eine leichte Variation von Sendung zu Sendung auftreten kann. Wie in der Spezifizierung angegeben ist, werden Bestimmungen der Teilchengröße nicht bei jeder Lieferung durchgeführt."

Nach Abschluß der Teste verglichen wir die Durchschnittswerte der Konstanten, die aus 5 verschiedenen Goldsendungen gewonnen wurden. Zur Prüfung wurde die Varianzanalyse benützt. Der Gedankengang ist folgender:

Es wird geprüft, ob die Streuung zwischen den Gruppen größer ist als die Streuung innerhalb der Gruppen. (Tab. 3 a, b, c)

Tabelle 3a: Die Spalten I - V enthalten jeweils die Klärwertkonstanten aus einer Goldlieferung. Berechnung der Streuung zwischen den Gruppen mittels

$$\sum_{1}^{n} \frac{\left(\sum_{1}^{N_i} x_i\right)^2}{N_i} - \frac{\left(\sum_{1} x\right)^2}{N}$$

dividiert durch den Freiheitsgrad $v = n - 1$. ($N_i$ = jeweilige Zahl der Versuche einer Spalte; $N$ = Gesamtzahl der Versuche aus 5 Lieferungen; $n$ = Zahl der Lieferungen; $x_i$ = eine Klärwertkonstante aus einer Spalte; $x$ = eine beliebige Konstante aus allen 5 Spalten.)

| Tabelle 3a: | I | II | III | IV | V |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0,132 | 0,134 | 0,091 | 0,121 | 0,199 |
| | 0,132 | 0,168 | 0,160 | 0,126 | 0,095 |
| | 0,156 | 0,128 | 0,108 | 0,146 | 0,133 |
| | 0,157 | 0,105 | 0,209 | 0,139 | 0,185 |
| | 0,103 | 0,120 | 0,160 | 0,123 | 0,195 |
| | 0,126 | 0,172 | 0,092 | 0,136 | |
| | 0,146 | | 0,189 | 0,134 | |
| | 0,169 | | | | |
| | 0,155 | | | | |
| | 0,128 | | | | |
| | 0,138 | | | | |
| Summe | 1,542 | 0,827 | 1,009 | 0,925 | 0,807 |
| | | | | | = 5,110 |
| Durchschnitt | 0,1402 | 0,1378 | 0,1441 | 0,1321 | 0,1614 |
| $N_i$ | 11 | 6 | 7 | 7 | 5 |
| | | | | | N = 36 |

Streuung zwischen den Gruppen:

$$\frac{1}{4}\left(\frac{1{,}542^2}{11} + \frac{0{,}827^2}{6} + \frac{1{,}009^2}{7} + \frac{0{,}925^2}{7} + \frac{0{,}807^2}{5} - \frac{5{,}110^2}{36}\right) =$$

$$\frac{1}{4}\,(0{,}00271) = 0{,}000678$$

Tabelle 3b: Berechnung der Streuung innerhalb der Gruppen.

Die Summe der Quadrate der Abweichungen ergibt sich aus

$$\sum_{1}^{Ni} (x_i - \bar{x})^2$$

($\bar{x}$ = Mittelwert der Spaltenkonstante, sonst wie Tab. 3a.)

Die Streuung innerhalb der Gruppen errechnet sich aus der Summe der Quadratsummen

$$\sum_{1}^{n}\sum_{1}^{Ni} (x_i - \bar{x})^2$$

dividiert durch die Summe der Freiheitsgrade.

| Gruppe | Freih.-grad | Summe der Quadrate der Abweichungen | Streuung | Standard-abweichung |
|---|---|---|---|---|
| I | 10 | 0,003460 | 0,000346 | 0,0186 |
| II | 5 | 0,003269 | 0,000654 | 0,0256 |
| III | 6 | 0,013614 | 0,002269 | 0,0476 |
| IV | 6 | 0,000543 | 0,000090 | 0,0095 |
| V | 4 | 0,008315 | 0,002079 | 0,0456 |
| Summe | 31 | 0,029201 | | |

Streuung innerhalb der Gruppen:

$$\frac{0,029201}{31} = 0,000942$$

Tabelle 3c: Zusammenstellung von Freiheitsgraden, Summen der Quadrate und der Varianzen innerhalb und zwischen den Gruppen.

| Streuung | Freih.-grad | Summe der Quadrate | Durchschn.quadr. = DQ = Varianz |
|---|---|---|---|
| Zw.d.Gruppen | 4 | 0,00271 | 0,000678 |
| Innerh. der Gruppen | 31 | 0,02920 | 0,000942 |
| Insgesamt | 35 = N - 1 | 0,03191 | |

$$F = \frac{DQ \text{ (zwischen den Gruppen)}}{DQ \text{ (innerhalb d. Gruppen)}}$$

Eine Prüfung auf Signifikanz erübrigt sich, wenn DQ (innerhalb der Gruppen) größer ist als DQ (zwischen den Gruppen). Ergibt die F-Verteilung, daß die Streuung zwischen den Gruppen größer ist als die Streuung innerhalb der Gruppen, so unterscheiden sich mindestens 2 Stichproben wesentlich. In unserem Fall läßt sich kein Unterschied zwischen den einzelnen Goldlieferungen feststellen. Die Konstantendifferenzen sind zufällig oder durch andere Einflüsse bedingt.

2) Wirkung physikalisch-therapeutischer Maßnahmen auf die Leberdurchblutung

a) Lokale Applikation von trockener und feuchter Wärme

In dieser Gruppe wurden insgesamt 14 Patienten untersucht. Leber-, Herz-und Kreislaufbefunde wiesen in der Reihe "trockene Wärme" folgende Probanden auf:

Nr. 1 Myocardinsuffizienz
Nr. 2 absolute Arrhythmie

In der Reihe "feuchtheiße Kataplasmen" ergaben sich diese Abweichungen:

Nr. 1 Hypotonie
Nr. 3 BST-Ret. 17 %
Nr. 6 Myocardschaden

Trockene Wärme (C 50°):

Die Versuchsanordnung war die gleiche wie bei den Reproduktionsversuchen. 20 min. vor dem zweiten Test legten wir dem Patienten 2 Heizkissen auf den rechten und linken Oberbauch und hüllten ihn fest in eine Decke. Die Heizkissen waren mit einer 50 cm breiten Plastikbahn fest an den Körper fixiert. Die Temperatur wurde mit einem an die Haut des Patienten geklebten Thermometer über dem rechten Oberbauch gemessen. Sie lag bei 50° C. Die Heizkissen blieben während des Zweittestes angeschaltet.

Bei 5 Testpersonen trat dreimal eine Durchblutungssteigerung und zweimal eine Abnahme der Durchblutung auf. Ein Patient wurde zweimal getestet *. Eine Abhängigkeit zwischen zugeführter Wärme und Durchblutungsänderung konnte nicht gefunden werden. (Tab. 4, Abb. 3)

Tabelle 4: Statistische Berechnung der Ergebnisse bei lokaler Anwendung von trockener Wärme.

| Nr. | Alter | Diagnose | $K_1$ | $K_2$ | $\frac{K_2}{K_1} = x$ | $K_2-K_1 = d$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 64 | Bronch.-Ca | 0,160 | 0,162 | 1,012 | +0,002 |
| 2 | 82 | Lippen-Ca | 0,092 | 0,100 | 1,087 | +0,008 |
| 3* | 68 | Bronch.-Ca | 0,168 | 0,138 | 0,821 | -0,030 |
| 4* | 68 | Bronch.-Ca | 0,128 | 0,172 | 1,344 | +0,044 |
| 5 | 51 | Spondylosis | 0,105 | 0,094 | 0,895 | -0,011 |
| Summe: | | | | | 5,159 | +0,013 |
| Mittelwert: | | | | | $\bar{x}$ = 1,032 | d = +0,0026 |

Prüfung der Signifikanz: t = 0,2

Die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit P liegt zwischen 80 und 90 %.

Feuchtheiße Kataplasmen ("heiße Rolle"):

An 10 Patienten führten wir den Ersttest wie bei den Reproduktionsversuchen durch. Bei 5 Probanden wurde der rechte Oberbauch durch eine mit heißem Wasser durchtränkte Frottéetuchrolle etwa 15 bis 20 Minuten vor der Zweitinjektion des Radiogoldes behandelt. Durch ständiges Abrollen der erkalteten äußeren Tuchschichten läßt sich eine konstante Hauttemperatur von 40 - 50° C erreichen. Neben der reinen Wärmezufuhr wird die Oberbauchgegend durch das dauernde Betupfen und Andrücken der "Leberrolle" gut durchmassiert. Die Behandlung brachen wir mit der Zweitinjektion ab. Sodann wurden die Patienten in eine Decke gehüllt und der Zweitversuch ohne weiteren Wärmereiz durchgeführt. (Tab. 5, Abb. 4)

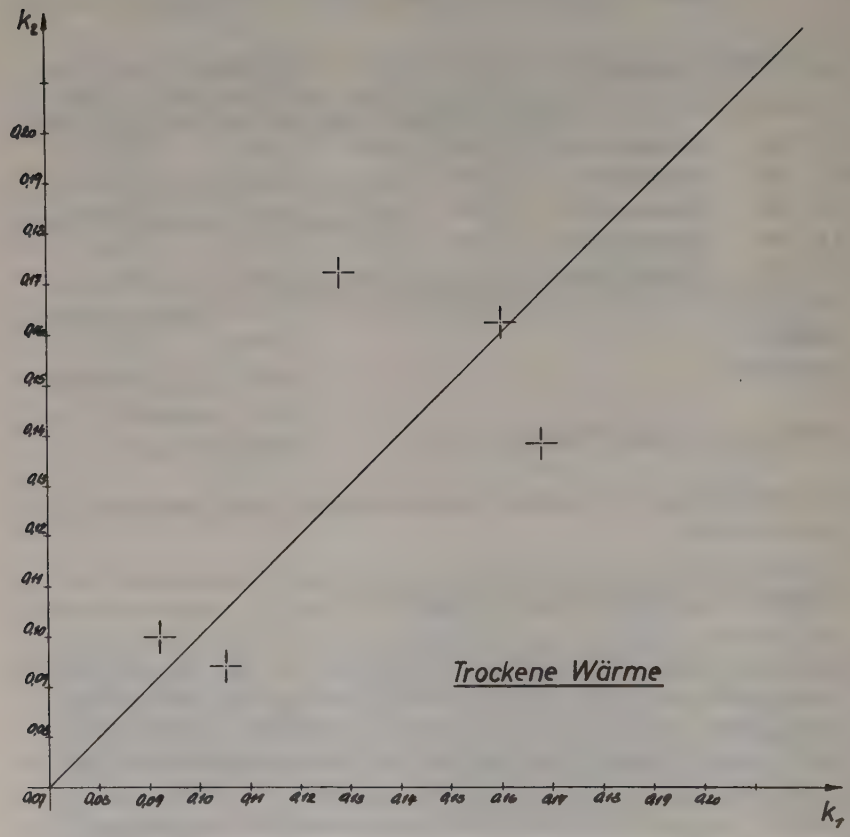


Abb. 3: Verhalten der Radiogoldclearance bei lokaler Applikation von trockener Wärme. Bei einem t von 0,2 liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit P zwischen 80 und 90 %.

Tabelle 5: Statistische Berechnung der Ergebnisse bei lokaler Applikation feuchtheißer Kataplasmen vor dem Zweittest.

| Nr. | Alter | Diagnose | $K_1$ | $K_2$ | $\frac{K_2}{K_1} = x$ | $K_2-K_1 = d$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 46 | Endarth.obl. | 0,091 | 0,167 | 1,835 | +0,076 |
| 2 | 45 | Struma mal. | 0,160 | 0,135 | 0,844 | -0,025 |
| 3 | 64 | Verschl.-ikt. | 0,108 | 0,112 | 1,037 | +0,004 |
| 4 | 36 | Melanosark. | 0,209 | 0,194 | 0,928 | -0,015 |
| 5 | 48 | Sarkom | 0,134 | 0,177 | 1,321 | +0,043 |
| Summe: | | | | | 5,965 | +0,083 |
| Mittelwert: | | | | | $\bar{x} = 1,193$ | $\bar{d} = +0,0166$ |

Prüfung der Signifikanz: $t = 0,8$

Die entsprechende Irrtumswahrscheinlichkeit P liegt zwischen 50 und 40 %.

Eine signifikante Abweichung der Konstantendifferenzen von Null konnte für diese Behandlungsgruppe nicht gefunden werden. Somit dürfte die Durchblutungssteigerung um durchschnittlich 19 % auf Zufall beruhen.

Da die Änderungen in der Durchblutung nicht gleichsinnig verliefen, wollten wir prüfen, ob es sich bei den 2 Abnahmen der Durchströmung etwa um eine kompensatorische Antwort des hepatoportalen Gefäßsystems auf eine anfängliche Mehrdurchblutung handelte. Dazu ließen wir bei 5 weiteren Patienten den Zweittest und die Reizeinwirkung ("Leberrolle") parallel laufen. (Tab. 6, Abb. 5)

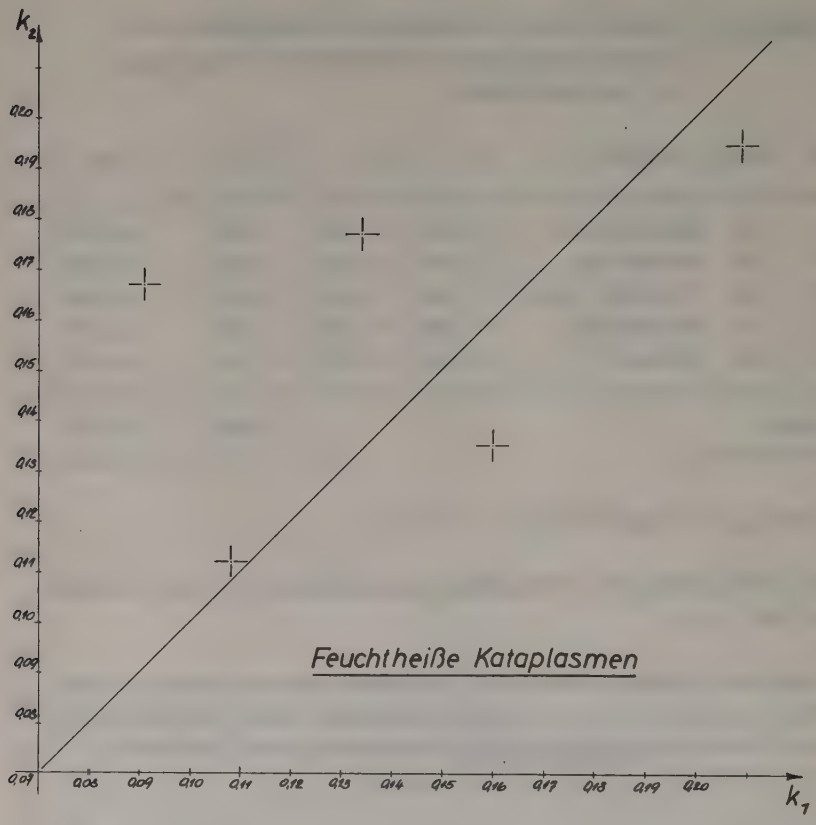


Abb. 4: Verhalten der Radiogoldclearance bei Applikation feucht-heißer Kataplasmen v o r dem zweiten Versuch. Bei einem t = 0,8 liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit P zwischen 40 und 50 %.

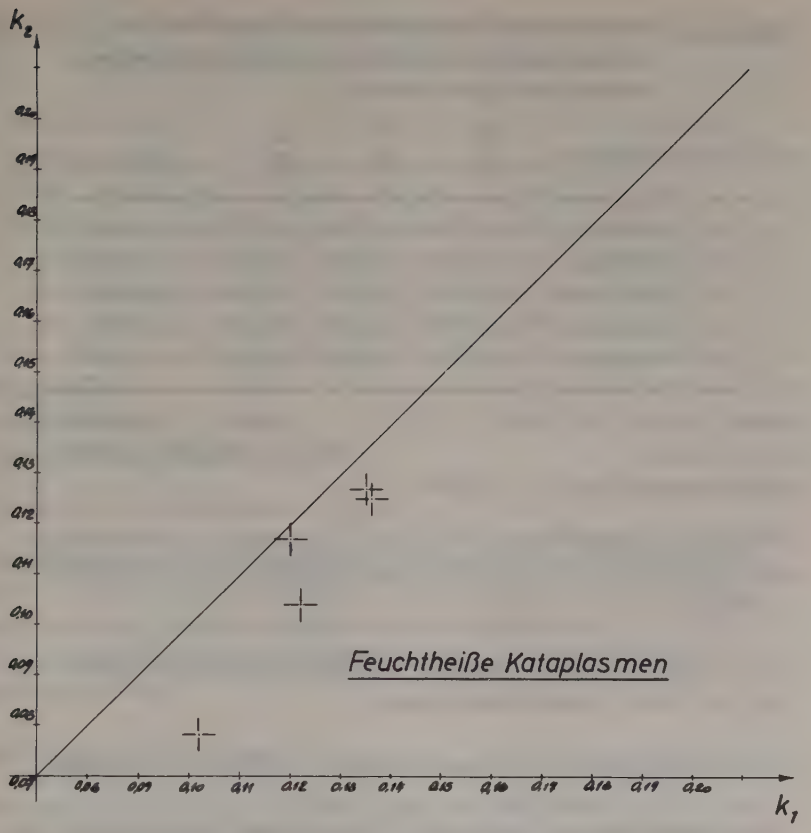


Abb. 5: Verhalten der Radiogoldclearance bei lokaler Applikation feucht-heißer Kataplasmen w ä h r e n d des zweiten Versuches. Die Abnahme ist statistisch signifikant (s. Tab. 6)

Tabelle 6: Statistische Berechnung der Ergebnisse bei lokaler Applikation feuchtheißer Kataplasmen während des Zweittestes.

| Nr. | Alter | Diagnose | $K_1$ | $K_2$ | $\frac{K_2}{K_1} = x$ | $K_2-K_1 = d$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6 | 66 | Ischalgie | 0,102 | 0,078 | 0,765 | -0,024 |
| 7 | 40 | Myxödem | 0,122 | 0,104 | 0,852 | -0,018 |
| 8 | 30 | Hyperthyr. | 0,135 | 0,127 | 0,940 | -0,008 |
| 9 | 59 | Ischalgie | 0,136 | 0,125 | 0,919 | -0,011 |
| 10 | 49 | Mamma-Ca | 0,120 | 0,117 | 0,975 | -0,003 |
| Summe: | | | | | 4,451 | -0,064 |
| Mittelwert: | | | | | $\bar{x}$ = 0,8902 | $\bar{d}$= -0,0128 |

Standardabweichung: s = 0,083

Prüfung der Signifikanz: für t = 3,4 liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit P bei einem Freiheitsgrad von v = 4 zwischen 5 und 2 %.

Die durchschnittliche Abnahme der Leberclearance um etwa 11% ist für diese Gruppe signifikant.

b) Thermoindifferente und hyperthermische Süßwasservollbäder

Wir untersuchten im thermoindifferenten und hyperthermischen Bad je 5 leber- und kreislauf-normale Patienten.

Das thermoindifferente Süßwasservollbad:

Die Patienten lagen für den Erstversuch mit leicht angehobenem Oberkörper auf dem Ruhebett, um eine ähnliche Stellung zu erhalten, wie sie die Probanden später im Bad einnahmen. Etwa 20 min. vor dem Zweitversuch fuhren wir sie dann ins Bad. Sie lagen etwa 15 min vor der Zweitinjektion im Wasser von 35° C und verblieben darin während der Versuchsdauer. Bei allen 5 Untersuchten nahm die Durchblutung ab. (Tab. 7, Abb. 6)

Tabelle 7: Statistische Berechnung der Ergebnisse bei Anwendung thermoindifferenter Bäder.

| Nr. | Alter | Diagnose | $K_1$ | $K_2$ | $\frac{K_2}{K_1} = x$ | $K_2-K_1 = d$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 57 | Blasen-Ca | 0,121 | 0,108 | 0,892 | -0,013 |
| 2 | 40 | Mamma-Ca | 0,126 | 0,105 | 0,833 | -0,021 |
| 3 | 50 | Oberkiefer-Ca | 0,146 | 0,137 | 0,938 | -0,009 |
| 4 | 69 | Hyperneph. | 0,139 | 0,122 | 0,877 | -0,017 |
| 5 | 63 | Bronch.-Ca | 0,172 | 0,151 | 0,872 | -0,021 |
| Summe: | | | | | 4,412 | -0,081 |
| Mittelwert: | | | | | $\bar{x}$ = 0,8824 | $\bar{d}$ = -0,0162 |

Standardabweichung: s = 0,038

Prüfung der Signifikanz: t = 6,9

Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei einem Freiheitsgrad von v = 4 zwischen 1 und 0,1 ‰. Der Mittelwert der Konstantendifferenzen unterscheidet sich hochsignifikant von Null. Die mittlere Abnahme der Leberclearance von etwa 12% ist hochsignifikant.

Das hyperthermische Bad:

Die Untersuchten kamen 15 min. vor der Erstinjektion in ein Bad von 36° C und verblieben darin während der Dauer des ersten Testes. Danach wurde das Wasser auf eine für den Probanden angenehme Temperatur gebracht. Etwa 20 min. vor der Zweitinjektion erwärmten wir schrittweise das Wasser (in 5 min. um jeweils 1 Grad), sodaß etwa in 20 min. das Wasser die angestrebte Temperatur hatte. Vor jedem Einzelversuch wurde die Körpertemperatur, der Blutdruck und Puls registriert. Eindeutig war der Abfall des diastolischen Druckes; die Pulszahl stieg an. (Tab. 8)

Ebenso wie beim thermoindifferenten Süßwasservollbad trat hier eine Abnahme der Leberdurchblutung auf (Tab. 9, Abb. 7).

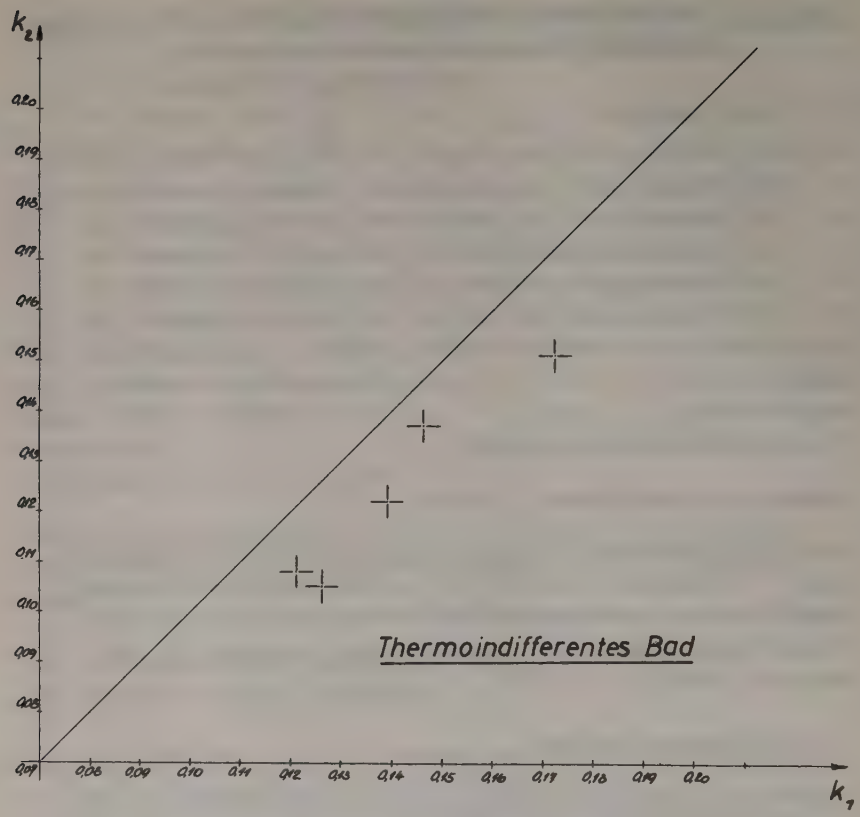


Abb. 6: Verhalten der Radiogoldclearance bei Anwendung eines thermoindifferenten Vollbades. ($k_1$ außerhalb des Bades, $k_2$ im Bad). Die Abnahme von 12 % ist statistisch signifikant. (s. Tab. 7)

Tabelle 8: Verhalten von Körpertemperatur, Blutdruck und Puls beim Übergang vom thermoindifferenten zum hyperthermischen Süßwasservollbad.

| Nr. | 1-Test | | | | 2-Test | | | | Differenzen | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $WT_1$ | $KT_1$ | $RR_1$ | $Puls_{/min.}$ | $WT_2$ | $KT_2$ | $RR_2$ | $Puls_{/min.}$ | WT | KT | RR | Puls |
| 1 | 36 | 36,7 | 135/80 | 92 | 40 | 38,0 | 140/70 | 104 | +4 | +1,3 | +5/-10 | +12 |
| 2 | 36 | 37,4 | 130/85 | 100 | 40 | 38,4 | 120/70 | 112 | +4 | +1,0 | -10/-15 | +12 |
| 3 | 36 | 37,1 | 130/80 | 94 | 41 | 38,9 | 130/80 | 112 | +5 | +1,8 | 0/0 | +18 |
| 4 | 36 | 37,2 | 120/70 | 80 | 40 | 38,3 | 120/60 | 102 | +4 | +1,1 | 0/-10 | +22 |
| 5 | 36 | 36,2 | 125/75 | 64 | 40 | 38,7 | 120/70 | 72 | +4 | +2,5 | -5/-5 | + 8 |

WT = Wassertemperatur
KT = Körpertemperatur

Tabelle 9: Statistische Berechnung der Ergebnisse bei Anwendung hyperthermischer Bäder.

| Nr. | Alter | Diagnose | $K_1$ | $K_2$ | $\frac{K_2}{K_1} = x$ | $K_2-K_1 = d$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 42 | Lymph.-Ca | 0,167 | o,137 | 0,820 | -0,030 |
| 2 | 54 | Apoplexie | 0,098 | 0,080 | 0,816 | -0,018 |
| 3 | 39 | Dbl.-Stör. | 0,121 | 0,095 | 0,785 | -0,026 |
| 4 | 34 | veg. Dyst. | 0,107 | 0,108 | 1,009 | +0,001 |
| 5 | 51 | Spondylos. | 0,119 | 0,100 | 0,841 | -0,019 |
| Summe: | | | | | 4,271 | -0,092 |
| Mittelwert: | | | | | $\bar{x}$ = 0,8542 | $\bar{d}$ = -0,0184 |

Standardabweichung: s = 0,040
Prüfung der Signifikanz: t = 3,4
Freiheitsgrad v = 4

Die zugehörige Wahrscheinlichkeit P liegt zwischen 5 und 2 %. Der Mittelwert der Konstantendifferenzen unterscheidet sich signifikant von Null. Die durchschnittliche Abnahme der Durchblutung um etwa 15 % ist gesichert.

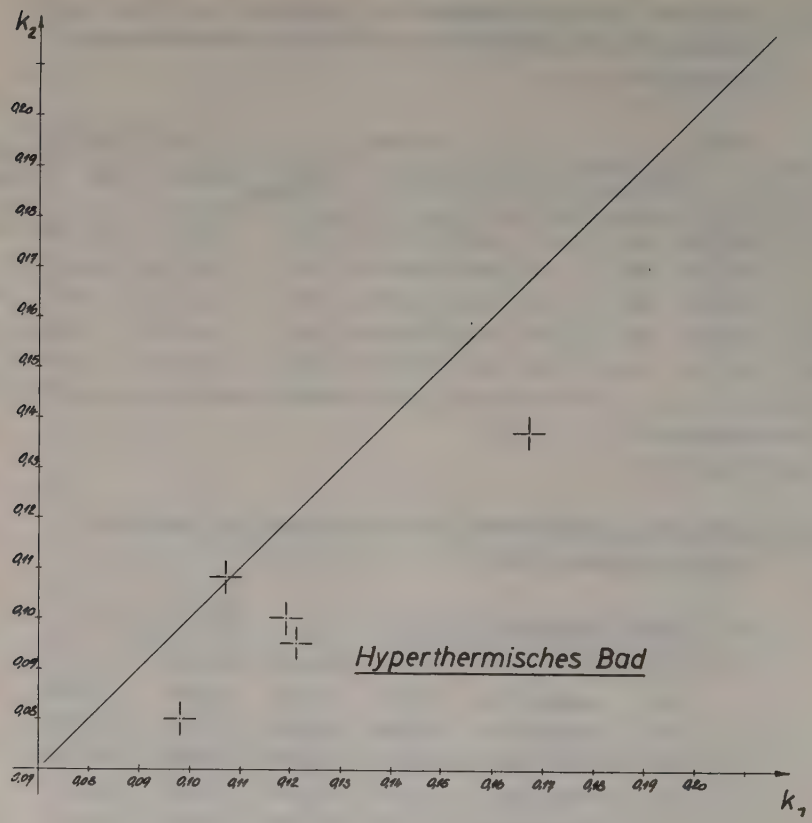


Abb. 7: Verhalten der Radiogoldclearance bei Anwendung eines hyperthermischen Bades ($k_1$ im thermoindifferenten Bad, $k_2$ im hyperthermischen Bad). Die Abnahme von 15 % ist statistisch signifikant. (s. Tab. 9)

Die Erstteste dieser Gruppe fanden im thermoindifferenten Bad statt, von dem wir wissen, daß die Leberclearance. signifikant abnimmt. Die Konstanten des Ersttestes $K_1$ werden also im Mittel niedriger liegen als der Konstantenmittelwert von gesunden, unter Normalbedingungen stehenden Patienten. Prüfen wir nun, ob sich der Mittelwert der Erstkonstanten 0,122 vom Mittelwert des gesunden Patientenkollektivs 0,146 (Normalwert s. Seite 6) wesentlich unterscheidet.

Da die beiden Stichproben der Mittelwerte an verschiedene Kollektivträger gebunden sind, haben wir die Differenz der Mittelwerte zu prüfen:

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{s_D} \qquad s_D = \sqrt{\frac{s^2_{x,x'}}{N_1} + \frac{s^2_{x,x'}}{N_2}}$$

$$s^2_{x,x'} = \frac{\sum x^2 - \bar{x}\sum x + \sum x^2 - \bar{x}'\sum x'}{N_1 + N_2 - 2}$$

$\bar{x}$ = Mittelwert der Normalkonstanten
$\bar{x}'$ = Mittelwert der Erstkonstanten $K_1$
$s_D$ = Standardabweichung der Mittelwertdifferenz
$s_{x,x'}$ = gemeinsame Streuung der beiden Stichproben
Freiheitsgrad $v = N_1 + N_2 - 2$

$$t = \frac{0,146-0,122}{0,0126} = 1,9 \qquad v = 42$$

Für t = 1,9 erhalten wir bei 42 Freiheitsgraden eine Irrtumswahrscheinlichkeit P von 5 %.

Da die Sicherheitsgrenze 5 % nur erreicht wird, läßt sich kein sicherer Beweis führen, ob der Unterschied wesentlich ist. Prüft man jetzt andererseits den Mittelwert der Zweitkonstanten $K_2$ aus der Gruppe Thermoindifferentes Bad, von dem wir wissen, daß er sich hochsignifikant vom Mittelwert

seiner Erstkonstanten unterscheidet, auf seine wesentliche Differenz gegenüber 0,146, so erhält man für P einen Wert zwischen 5 und 10 %. (t = 1,8)

Also auch hier gelingt es nicht, gegenüber dem Gesamtkollektiv einen beweisenden Unterschied zu finden, während andererseits die Abnahme der Clearance im thermoindifferenten Bad am Einzelpatienten hochsignifikant ist. Der Grund liegt darin, daß bei auf einem Kollektivträger gekoppelten Stichproben die Homogenität ausgesprochener ist.

Da erstens die Sicherheitsgrenze 5 % erreicht ist und wir zweitens wissen, daß im thermoindifferenten Bad eine 12 %ige Abnahme der Clearance stattfindet, darf man wohl für den Schritt Normalbedingung-Hyperthermisches Bad die beiden Einzelschritte addieren:

Für den Einzelschritt Normalbedingung-Thermoindifferentes Bad erfolgt eine Abnahme um 12 %.

Für den Einzelschritt Thermoindifferentes Bad-Hyperthermisches Bad eine Abnahme um 15 %.

Es resultiert damit eine etwa 25 %ige Abnahme der Leberclearance

# IV. DISKUSSION

## 1) Methode

Die Leber wird von der Methode nur als eine Art Durchflußzähler für den Blutfluß Splanchnikusgebiet-Herz benützt. Die Schwierigkeit einer Deutung bei Änderung der Durchströmung auf physikalische oder pharmakologische Reize hin läßt sich erst ermessen, wenn man sich vor Augen hält, daß der registrierte Blutfluß eine Resultante ist aus den Druck- und Strömungsbedingungen vierer funktionell verschieden arbeitender Gefäßeinheiten: Dies sind der mesenterale Gefäßbezirk, als Hauptquellgebiet der Pfortader, der intrahepatische Gefäßbezirk, die Leberarterie und die untere Hohlvene.

Ein kompliziertes Zusammenspiel von teils autonomen Regulationsmechanismen, die auf nervöse und humerale Weise gesteuert werden, befähigt die intrahepatischen Gefäßsysteme für die Leberzellen optimale Bedingungen zu schaffen (15, 22). So finden sich zwischen den intrahepatischen Gefäßsystemen, deren einzelne Gefäße mit kontraktilen Elementen ausgestattet sind, Kurzschlußverbindungen. Dadurch ist es möglich, daß bei Verringerung des venösen Angebotes das arterielle System kompensatorisch eingreifen kann. Das die Leberzellen versorgende Blut wird sich in seiner Zusammensetzung aus venösen oder arteriellen Anteilen also stets ändern (24). Durch dieses ergänzende Geschehen ist es möglich, daß sowohl das mesenterale als auch das intrahepatische System zur Regulation des Blutdruckes im Dienste des höheren Ganzen herangezogen werden kann.

A. Neumayr (21) stellt in Anlehnung an einen Erklärungsversuch von S. Bradley fest: "Die komplexe Anordnung der Gefäßwiderstände innerhalb des Splanchnikusgebietes und ihr funktionelles Zusammenspiel ähnelt stark vereinfacht den Verhältnissen einer Wheatstone'schen Brücke."

"Die schematische Abbildung (Abb. 8) zeigt deutlich, daß der Blutfluß im Bereich eines der Gefäßbezirke unlösbar mit dem Verhalten des ganzen Systems von Widerständen verknüpft und somit von diesen abhängig ist. Eine richtige Interpretation einer Änderung der Leberdurchblutung würde demnach Kenntnis der einzelnen Widerstandsgrößen und damit der Druckverhältnisse im arteriellen, portalen und venösen Abschnitt, sowie die getrennte Erfassung des arteriellen und portalen Blutflusses zur Leber zur Voraussetzung haben."

Die elegantere, unblutige Methode, die H. Vetter (30) angegeben hat, wurde von uns hauptsächlich deshalb verlassen, weil die Durchmischungsverhältnisse in den Beinen wesentlich ungünstiger sind als im Kopf und in den Armen. Dies macht sich praktisch störend bemerkbar, wenn der Leberblutfluß in Abhängigkeit von kreislaufbelastenden Einflüssen bestimmt werden soll (Wärmeapplikation und Bäder). So macht die Goldclearance, am Unterschenkel gemessen, nur 86 % jener am Kopf aus, im Stehen sogar nur 60 %.

Im Gegensatz zu diesen unübersichtlichen Verhältnissen erfolgt die Durchmischung des Blutes im Arm schneller und gleichmäßiger. Der Einfluß einer Durchmischung auf die Kolloidclearance darf vernachlässigt werden (15, 17, 19). Die geometrischen Bedingungen bleiben bei der blutigen Methode konstant, während bei der Oberflächenmessung durch Bewegungen Änderungen des Ausblendewinkels kaum zu vermeiden sind. Die schwierigen Fixierungsverhältnisse im Bad hätten einen wesentlichen Unsicherheitsfaktor geschaffen und den Fehlerbereich sicher verbreitert.

Durch die Verkleinerung der durchschnittlichen Partikelgröße auf 55 Å des von Amersham gelieferten Kolloids gegenüber 250 Å des von Harwell erzeugten, ergeben sich Durchströmungswerte, die 50 - 60 % unter dem tatsächlichen Leberblutfluß liegen (15). Von einer quantitativen Messung der Leberdurchblutung kann nicht mehr die Rede sein. Da es sich also nur noch um Relativwerte handelt, erübrigt sich der Abzug der langsamen Komponente, welche von den sehr kleinen Partikeln herrührt, die anderen Eliminationsgesetzen gehorchen.

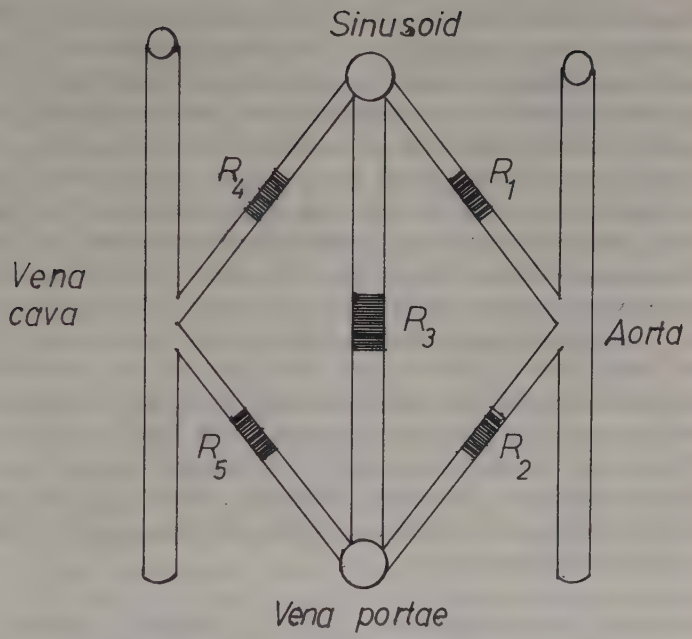


Abb. 8: Schematische Darstellung der verschiedenen Gefäßwiderstände des Splanchnikusgebietes (nach S. Bradley aus "Fortschritte der Gastroenterologie") (21)

$R_1$ = Widerstände im Bereich der Leberarteriolen
$R_2$ = Parallel geschaltete Widerstände im Bereich der mesenteralen, pankreatischen, gastrischen und lienalen Arteriolen
$R_3$ = Widerstände im Bereich der portalen Venolen
$R_4$ = postsinusoidale Widerstände (outletsphincter, Schleusenkanäle, Lebervenen)
$R_5$ = Widerstände im Bereich der portovenösen Kurzschlußverbindungen

Erst dieser Abzug führt zu einer rein exponentiellen Funktion, die dem Konzentrationsabfall der großen Teilchen entspricht. Die ohne Abzug der konstanten Rate gewonnene Kurve stellt mathematisch keine exakte Gerade dar. Die Abweichung ist aber innerhalb der ersten 10 min. p. i. so minimal, daß sie graphisch nicht erfaßt werden kann, noch dazu, da die einzelnen Punkte eine große Streubreite aufweisen. Nach H. E. Bock (1) streuen die Meßpunkte bei der Chromophosphatmethode 20 - 29 %. Auch die fortlaufende Registrierung der Verschwinderate von Radiogold aus dem peripheren Blut läßt kurzfristige Schwankungen der Leberdurchblutung nicht erkennen, da die Unterschiede in der Steilheit der Kurve meist minimal oder überhaupt nicht meßbar sind. Die große Streubreite schreibt Bradley "einer Mehrzahl von methodischen und biologischen Faktoren zu, die nicht genauer übersehbar sind". Bei einem Patienten (Nr. 3 der Reproduktionsversuche) erreichten wir etwa die 250 µgm-Grenze, die bei Injektionen nicht überschritten werden sollte. Es zeigte sich aber kein Effekt. Vetter (30) erreichte bei der zweifachen Menge (500 µgm) noch keinen signifikanten Unterschied zwischen Erst- und Zweitversuch. Erst bei der 6fachen Menge trat ein "overloading effect" auf, die Klärwertkonstante nahm deutlich ab. Bei unter Normalbedingungen stehenden Patienten wiesen die Konstanten, die durch blutige und unblutige Methode gewonnen wurden, keine wesentlichen Differenzen auf.

Daß die Kolloide hauptsächlich von den phagozytierenden Elementen der Leber abgefangen werden, geht aus dem Tierexperiment eindeutig hervor (17): 90 % des mit radioaktiven Phosphor markierten Chromphosphats werden von der Leber der Maus und des Hundes adsorbiert, 98 % von Milz und Leber (Dobson und Jones). Rattenlebern enthalten 30 min. p. i. im Durchschnitt 93 % des injizierten Radiogoldes (Riddel). Die kolloidalen Teilchen (etwa 10 %), die von der Milz eliminiert werden, beeinträchtigen das Ergebnis nicht, da die Vena lienalis zum Quellgebiet der Pfortader gehört, zu ihr also im Nebenschluß liegt.

Die Leberdurchblutung ist in erster Linie eine Kreislaufgröße und damit abhängig vom Herzminutenvolumen, vom Druck in den Vorhöfen und der unteren Hohlvene, vom Füllungszustand des Splanchnikusgebietes, von hepatoportalen Gefäßwiderständen u. a. Sie ist kein organ-spezifischer, konstanter Wert, trotz der intrahepatalen Regulationsmechanismen. Ihr kommt nur eine momentane Bedeutung zu, als Ausdruck eines augenblicklich herrschenden Gleichgewichts mehrerer kreislaufbestimmender Größen. Eine Konstante aus einem Zweitversuch wird mit der des Erstversuches um so genauer übereinstimmen, je näher die beiden Versuche zeitlich beisammenliegen, d. h. je verwandter die inneren Bedingungen sind. Die zeitlich unterste Grenze ist durch die Aktivität der kleinsten Teilchen des Kolloids festgesetzt, die nur sehr langsam durch andere Gewebe aufgenommen werden und sich bis etwa 45 min. p. i. störend bemerkbar machen. Ab 60 min. jedoch ist ein Einfluß nicht mehr zu befürchten.

Der Abfall dieser langsamen Komponente wurde bei 6 Patienten genauer geprüft. Bei 4 Patienten entnahmen wir zu den Zeiten 50, 52, 54, 56, 58 und 60 min. Proben, bei 2 zu den Zeiten 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72 und 74 min. nach der Erstinjektion. Bei der ersten Gruppe betrug der Konzentrationsabfall über jeweils 10 min. 10 %, 16 %, 10 % und 15 %; bei der zweiten über 14 min. 32 % und 17 %. Es ist zu bedenken, daß die Impulszahlen dieser langsamen Verschwinderate im Bereich von $10^2$ Impulsen/min. liegen, während die Impulszahlen für die Punkte des initialen Kurventeils im Bereich von $10^4$ - $10^3$ Impulsen/min. liegen. Ein 10 %iger Abfall bei Werten von etwa 500 Impulsen/min. ergibt einen so geringen Abfall, daß er in die Fehlerbreite des Meßinstrumentes fällt. Das heißt also, die Blutaktivität bleibt nach 60 min. p. i. etwa konstant. Dies stellen auch R. Höfer und Mitarbeiter (14) in ihren Arbeiten fest. Dieser konstante Blutwert wurde dann von den Impulszahlen des initialen Kurvenanteils des Zweitversuchs abgezogen. Nach etwa 10 - 24 Stunden ist eine völlige Klärung des Plasmas vom Kolloid erreicht.

2) Physikalische Therapie

Die lokale Applikation von Wärme:

Die weitverbreitete Annahme, daß durch äußere Wärmeeinwirkung über einen cutivisceralen Reflexbogen (die gleichsinnige Reaktion von Haut- und Visceralgefässen im gleichen Segment) eine Mehrdurchblutung innerer Organe zu erreichen sei, wurde durch die mannigfaltigen und sich teils widersprechenden Untersuchungen mehrerer Autoren in Frage gestellt. Unsere Ergebnisse lassen folgendes erkennen:

Durch die einwirkende feuchte Wärme kommt es anfänglich zu einer Verminderung der Leberdurchblutung, die dann bei 3 Patienten von einer reaktiven Hyperämie abgelöst wird. Bei 2 Patienten hält die Minderdurchblutung an. Während die Durchströmungsverschlechterung eindeutig und einheitlich ist, läßt die reaktive Phase, die auf einen zeitlich länger vorausgehenden Wärmereiz erfolgt, eine Gleichsinnigkeit vermissen. Diese zweite Phase genau zu erfassen ist für uns unmöglich, da die Methode zu starr ist und sich nicht zur kontinuierlichen Registrierung des Leberblutflusses eignet. Aber sie ist vorzüglich zur Beschreibung von Zustandsbildern geeignet, die über die Testdauer unverändert bleiben.

Besondere Bedeutung haben für uns die Beobachtungen von J. Grayson: Bei Colonfistelträgern erzeugt eine heiße Kataplasmenauflage auf die Bauchdecke in Nähe der Fistel einen Abfall der Schleimhautdurchblutung. Umgekehrt bewirkt eine kalte Auflage eine Vasodilatation (12). Von anderen Teilen der Bauchwand und nach Novokaininfiltration des Operationsgebietes ließen sich die Effekte nicht mehr auslösen; dies würde für eine nervöse Regulation sprechen. Ganzkörpererwärmung erzeugt eine Verminderung der Durchblutung in der Colonschleimhaut sowie in der Rektalschleimhaut (11). Grayson schreibt selbst, daß die Ergebisse

beim Colonfistelträger mit Vorsicht zu betrachten seien, da es sich um einen unphysiologischen Zustand handelt; es ist möglich, daß sich nervöse und vaskuläre Anastomosen zwischen den Haut- und Darmbezirken gebildet hätten.

Demling und Gromotka (3, 4) fanden in ihren Arbeiten keine gesetzmäßig gleichsinnige Änderung der Durchblutung. Sie benützten für ihre modifizierte Wärmeleitsonde die Schleimhaut des oberen Sigmas als Meßort. Die Durchströmungsänderungen im erfaßten Gebiet werten sie als repräsentativ für das Gebiet der Vena mesenterica inferior und möglicherweise auch für den gesamten Pfortaderkreislauf. Bei lokaler Wärmeapplikation (56° C) auf den Oberbauch trat bei 6 Untersuchten ein Anstieg der Durchblutung um durchschnittlich 18 %, bei 6 ein Abfall um durchschnittlich 22 % auf, bei 16 blieb sie unverändert. Ebenso wurde Eisbeutelauflagen, Trinkenlassen von heißen und kalten Flüssigkeiten versucht. Der kalte Trunk brachte bei 10 Patienten von insgesamt 16 einen Abfall der Durchblutung. Gleichzeitig konnten sie zeigen, daß die aufgetretenen Veränderungen von relativ kurzer Dauer waren und nach etwa 10 - 20 min. die Ausgangsdurchblutung wieder erreicht war. In einer weiteren Arbeit von Demling und Gromotka (5) wird die äußerliche Anwendung von Wärme und Kälte auf die Durchblutung der Leber behandelt. Die Wärmeleitsonde wird anläßlich laparoskopischer Untersuchungen direkt mit dem Lebergewebe in Kontakt gebracht. Die Änderungen sind bei Wärme: bei 9 Patienten ein Anstieg der Durchblutung, bei 4 ein Abfall, bei 9 keine Änderung; auf Kälte: bei 6 ein Anstieg, bei 4 ein Abfall, bei 8 keine Änderung. Auch hier stellt sich keine gleichsinnige Änderung auf einen Temperaturreiz hin ein.

Auch die Befunde von Kinzelmeier, Wolf und Hennig (Radiobengalrot-Test) (18) lassen eine signifikante Änderung der Durchblutung durch lokale Wärmeapplikation vermissen. "Eine thermische Reizung führt allgemein zu einer vorübergehenden Steigerung der Exkretionsleistungen der Leberzelle, nicht aber zu Änderungen der Durchblutung."

Demling und Gromotka (6) machten die interessante Beobachtung, daß sich die Durchblutung der Nasenschleimhaut auf einen peripheren thermischen Reiz hin immer gleichsinnig ändert. Sie nimmt bei einem kalten Fußbad ab und steigt dann über den Ausgangswert an. Beim heißen Fußbad folgt eine Steigerung der Durchblutung, die von einer Vasokonstriktion gefolgt ist. Ähnliche Beobachtungen machte Grayson (11). Taucht man einen Arm in kaltes Wasser, so resultiert eine Vasodilatation der Eingeweidegefäße. Sie ist von einer ausgedehnten Vasokonstriktion gefolgt mit gleichzeitigem Abfall der Körpertemperatur. Bindet man den Arm ab und beläßt ihn im kalten Wasser, so erfolgt die Vasodilatation wieder, wird aber erst dann von einer Vasokonstriktion abgelöst, nachdem man den Stau aufgehoben hat. Der Vasodilatatoreffekt ist also nicht das Ergebnis der Blutunterkühlung.

Dagegen hat H. Schwiegk (24) im Tierversuch zeigen können, daß bei lokaler Wärmeanwendung auf der Bauchhaut eine Hyperämisierung der Leber stattfindet, und zwar durch gleichzeitige Zunahme des Pfortader- und Leberarterienblutflusses.

Auch für die Heizkissenauflage gilt das oben angeführte. Die Wärme wirkte etwa 15 - 20 min. vor und während des Testes ein, ist also mit der ersten Gruppe der feuchtheißen Kataplasmen zu vergleichen.

Die Bäder:

Der hydrostatische Druck, der linear mit der Eintauchtiefe des Körpers zunimmt, pflanzt sich über das nachgiebige aber inkompressible Gewebe auf die inneren Bluträume fort und verschiebt das Blut der Venen und Kapillaren in Richtung des geringsten Widerstandes, nämlich zum Thorax hin, der wegen seiner Starrheit im Volumen unverändert bleibt. Bei diesen Verschiebungen wirkt das extraarterielle oder Niederdrucksystem, nämlich die Venen des großen Kreislaufes und der Lungenkreislauf, als funktionelle Einheit. Dieses Niederdrucksystem verhält sich wie ein zusammenhängender, elastischer

Schlauch, dessen Enden über das arterielle System verbunden sind. Das arterielle System kann mit seinem Anteil von etwa 10 % am gesamten Blutvolumen für Blutverschiebungen als Depot vernachläßigt werden, andererseits aber ist eine Neueinstellung eines Volumgleichgewichtes im Niederdrucksystem wegen des eingeschaltenen Klappenapparats nur über das arterielle System möglich (9, 28).

Durch die Auspressung der Peripherie steigt der zentrale Venendruck, das Herz erfährt eine stärkere Füllung. So fand von Diringshofen (28), daß bei einer Erhöhung des Wasserspiegels um 5 cm der venöse Füllungsdruck des Herzens um 30 % zunimmt, beim Dreiviertelbad um 40 % und bei einem Vollbad im Sitzen um 100 %. Röntgenologisch zeigt sich eine Verdichtung der Lungenfelder und eine Verbreiterung des Herzschattens(7a). Phonocardiographische Untersuchungen(23) ergebben einen gespaltenen II. Ton als Ausdruck eines Druckanstieges in der Arteria pulmonalis. Auch der protodiastolisch auftretende III. Ton schwillt wegen der stärkeren Füllung aller Herzabschnitte an. Bei der Mitralstenose verkleinert sich der Abstand des Mitralöffnungstones vom II. Ton als Ausdruck des Druckansteiges im linken Vorhof. Durch die damit ausgelöste Dehnung des Herzens und seiner Rezeptorenfelder kommt es zu einer kompensatorischen Vergrößerung des Herzminutenvolumens und zur Verlangsamung der Herzfrequenz. Das arterielle System reagiert mit einer Änderung des peripheren Strömungswiderstandes und das Niederdrucksystem mit einem Nachlassen des peripheren Gefäßtonus. Die erzielte Entlastung führt aber nicht zu einem Nachlassen des zentralen Dehnungsreizes, da der hydrostatische Druck ein Abströmen von Blut aus dem Thoraxraum verhindert. Daß die Blutverteilung auch durch Volumrezeptoren gesteuert wird, beweist der Bürgersche Preßversuch: Beim Einsetzen des Valsalva steigt der periphere Tonus trotz des stark erhöhten Carotissinusdruckes an; damit wird ein Auspressen der zentralen Blutdepots verhindert. Herz und Kreislauf versuchen, Blut aus den überfüllten Gebieten in die weniger gefüllten zu verschieben. Sie erfahren eine Umstellung von der ergo- zur trophotropen Seite, sie arbeiten im Schongang.

Sjöstrand (26) zeigte, daß in der Peripherie freiwerdendes Blut passiv von den zentralen Depots vorwiegend aufgenommen wird. Bei starker venöser Stauung nehmen die Beinvenen etwa 10 % des Gesamtblutvolumens auf. Bei seiner Freisetzung strömen etwa 80 % in die intrathorakalen Reservoirs, vom Rest aber nur etwa 2,5 % in die intraabdominalen Bluträume. Daraus folgt, daß die abdominalen Depots für die Kreislaufregulation bisher überschätzt wurden. H. Venrath (29) fand, daß bei körperlicher Arbeit überhaupt keine Blutdepots mobilisiert werden.

Der erhöhte zentrale Venendruck teilt sich auch dem zuleitenden Hauptgefäß, nämlich der klappenlosen unteren Hohlvene mit. Dadurch aber werden die Abflußbedingungen des Lebervenenblutes ungünstiger, es findet ein Rückstau in das Lebergefäßsystem statt, proportional dem Druckzuwachs in der Vena cava inferior. Eine extreme Druckzunahme wird bei der Insuffizienz des rechten Ventrikels erreicht, bei der eine immer größer werdende Blutverhaltung in der rechten Kammer auftritt, die weiter zur Aufstauung im venösen System führt und damit zur Stauungsleber. Hieraus ist die entlastende Funktion bei Aszites zu verstehen: In der ersten halben Stunde nach der Entleerung ist eine deutliche Zunahme der Leberdurchblutung zu beobachten, die durch die Aufhebung der Cavakompression zustande kommt bei gleichzeitigem Ansteig des Herzminutenvolumens (22).

Daß neben dieser rein passiven, druckmechanisch bedingten Sperre von der Leber noch eine aktive regulatorische Drosselung ihres Blutflusses hinzugefügt wird, ist zu erwarten: Um den unteren Körperpartien, die durch den von außen einwirkenden hydrostatischen Druck ausgepreßt sind, nicht noch zusätzliches Blut abzuzapfen, wird das hepatoportale Gefäßsystem über eine reflektorische Vasokonstriktion eine Verminderung des Leberblutflusses herbeiführen. Dafür sprechen auch Beobachtungen von A. Neumayr (22). Nach einer Senkung des Systemarteriendrucks nach Blutverlust oder Kollaps und bei einer normalen kompensierten Orthostasereaktion folgt eine Verminderung der Leberdurchblutung. Das Splanchnikusgebiet opfert hier im Dienste eines komöostatischen Mechanismus

einen Teil seines Blutes, um es anderen Gebieten mit augenblicklich höherem Bedarf zur Verfügung zu stellen.

Daß eine gleichsinnige, enge Beziehung zwischen Herzminutenvolumen und Leberminutenvolumen besteht, die in ihrer Relation meist gleich bleibt, haben Neumayr und Mitarbeiter gezeigt. So ist es durchaus möglich, daß trotz einer Vasodilatation im hepatoportalen System eine Minderung des Leberblutflusses resultiert. Zwar tritt beim thermoindifferenten Bad eine Vergrößerung des Herzminutenvolumens auf, jedoch hat die ausgeworfene Blutmenge gegen den konstant einwirkenden hydrostatischen Druck anzukämpfen und ist nicht in der Lage, den erhöhten zentralen Venendruck zu normalisieren.

Beim hyperthermischen Bad bleiben die hydrostatischen Bedingungen für den Patienten im Erst- und Zweitversuch konstant. Die hohen Temperaturen des Bademediums vergrößern die Kreislaufbelastung. Bei gleichbleibendem Wasserstand fand K. Thieze (28) im Bad von 36° C ein Herzminutenvolumen von 4,75 l, im Bad von 42° C 8,8 l. Die maximale Gefäßerweiterung in der Peripherie bei Wärme (nach Springorum (27) steigt bei lokaler Erwärmung der Haut die Durchblutung auf mehr als 600 %) senkt hauptsächlich den diastolischen Blutdruck im Verhältnis zur steigenden Temperatur. Es werden Hautgefäße eröffnet, die zur Konstanterhaltung des Blutdruckes verengt waren. Der Körper ist also eher bestrebt, der Überhitzung auszuweichen als dem Kollaps ( Gefahr des Kollapses bei belasteten oder geschädigten Patienten). Es besteht also eine thermoregulatorische Überwertigkeit über die kollaterale Vasokonstriktion. K. Thieze fand bei Messungen der Kreislaufzeit nach der Methode von Mattes und Malikiosis (20) in den Extremitäten eine mit der Temperatur zunehmende Beschleunigung der Blutströmung. Nach einem aus diesen Werten angefertigten Diagramm ergab sich für 2 Patienten eine Zunahme der Blutgeschwindigkeit bei einer Temperaturerhöhung von 35 auf 42° C um etwa 90 und 200 %. Demgegenüber steht eine Zunahme des Minutenvolumens um etwa 85 %. Die Zunahme des Gesamtminutenvolumens in der Wärme ist also geringer als die Zunahme der Blutgeschwindigkeit in den Extremitäten erwarten ließe. Daraus darf

man wohl schließen, daß die inneren Organe an der Mehrdurchströmung nicht im selben Maße beteiligt sind wie die Peripherie.

Da dem Blut eine so wichtige Aufgabe wie der Wärmetransport zufällt, wird der Organismus es zu verhindern suchen, daß ein wärmeliefernde Zentrum, wie es die Leber darstellt, vermehrt durchströmt wird. Nur so kann er sich gegen zusätzliche Eigenwärme schützen. Die Wärmeenergieproduzenten Muskel und Leber werden in ihrer Durchströmung gedrosselt. Durch die vermehrte Lungendurchströmung trägt der Organismus durch Wasserdampfabgabe zur Thermoregulation bei. H. Schwiegk (24) beobachtete im Tierversuch, daß bei Erwärmung des ganzen Tieres mittels Heizkasten eine Verminderung der Leberdurchblutung eintritt, bei einer Abkühlung eine Steigerung. Auch Freund wies nach, daß bei Tieren mit durchschnittenem Brustmark die chemische Wärmeregulation erst dann völlig aufgehoben ist, wenn man die Leberarterie unterbindet.

J. Jankowiak und Mitarbeiter (16) berichten über Gleichgewichtsverschiebungen des Wasserhaushalts bei Überwärmungsbädern. Die Arbeiten befassen sich aber hauptsächlich mit der Phase nach dem Bad, in welcher der Patient in Decken gehüllt 2 Stunden verbleibt. Im Bad ist ein größerer Flüssigkeitsverlust nicht zu erwarten.

Um aber auszuschließen, daß die verzögerte Elimination der kolloidalen Teilchen etwa durch eine Eindickung des Blutes vorgetäuscht wird, wurden bei den thermoindifferenten und hyperthermischen Bädern Hämatokritbestimmungen vorgenommen. Die Werte blieben bei den einzelnen Proben über die Entnahmedauer von 10 - 12 min. konstant.

- - - - - - -

## V. ZUSAMMENFASSUNG

### 1) Methode

Ihr liegt der Gedankengang Sheppards (25) zugrunde, daß man aus der Verschwinderate kolloidaler Teilchen aus dem peripheren Blut auf die Durchblutung der Leber schließen kann, allerdings ohne die Möglichkeit der getrennten Erfassung von portalem und arteriellen Durchfluß.

Wir benutzten das von Vetter (30) angegebene Verfahren in folgender Modifikation: Anstelle der indirekten Oberflächenmessung wurde der periphere Konzentrationsabfall des Radiokolloids durch die Auswertung von Blutproben ermittelt. Dies war wegen der teilweise schwierigen Versuchsbedingungen und kleinerer methodischer Ungenauigkeiten notwendig. Nach einer intravenösen Injektion von 30 uC Radiogold entnahmen wir mit einminutigem Abstand Blutproben bis 11 Minuten p. i. Schon nach einer Stunde war es möglich, am gleichen Patienten den Versuch zu wiederholen. Die einzelnen Blutproben wurden im Borlochkristall eines Szintillationszählers ausgemessen; aus den erhaltenen Impulszahlen N und den Zeiten t wurde mittels der Beziehung $\ln N = \ln N_o + kt$ die Konstante k der Verschwinderate statistisch errechnet.

Bei den Reproduktionsversuchen ergaben die Klärwertkonstanten der Erst- und Zweittests (nach 60 Minuten) bei zehn Probanden eine durchschnittliche Abweichung von etwa 0,2 %. Die Werte erwiesen sich unter Berücksichtigung der statistischen Zufälligkeiten als konstant.

Lagen dagegen Erst- und Zweitversuch zeitlich weiter auseinander, so traten erhebliche Unterschiede der Klärwertkonstanten auf, die nicht versuchsbedingt sein konnten, sondern von biologischen Schwankungen der Leberdurchblutung herrühren mußten.

Die Qualität der einzelnen von Amersham gelieferten Goldsendungen blieb gleich. Die Durchschnittswerte der Konstanten, die aus fünf verschiedenen Lieferungen gewonnen wurden, ließen keinen signifikanten Unterschied erkennen.

2) Wirkung physikalisch-therapeutischer Maßnahmen

a) Lokale Applikation von trockener und feuchter Wärme

Bei der Anwendung von trockener Wärme (50° C) konnte keine Abhängigkeit zwischen zugeführter Wärme und der auftretenden Durchblutungsänderung gefunden werden.

Feuchte Wärme ("heiße Rolle"), die 15 bis 20 Minuten vor dem zweiten Test einwirkte, ergab keine gleichsinnige Änderung der Leberclearance; eine beobachtete durchschnittliche Steigerung um 19% dürfte bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 40 bis 50 % rein zufällig sein.

Wirkte die feuchte Wärme dagegen etwa parallel zum zweiten Test ein, so ergab sich eine durchschnittliche signifikante Durchblutungsabnahme um etwa 11 %. Bei der Applikation von feucht-heißen Kataplasmen ("heiße Rolle") kam es anfänglich zu einer Minderung der Leberclearance. Die gleichsinnige Reaktion von Haut- und Lebergefäßen über einen cutivisceralen Reflex muß verneint werden.

b) Thermoindifferente und hyperthermische Süßwasservollbäder

Beim thermoindifferenten Bad trat eine hochsignifikante durchschnittliche Abnahme der Leberclearance um 12 % auf, beim hyperthermischen Bad ein signifikanter Abfall um etwa 25 %.

Der von außen einwirkende hydrostatische Druck führt beim thermoindifferenten Bad zu einer Steigerung des zentralen Venendrucks. Die dadurch geschaffenen schlechteren Abflußbedingungen aus den Lebervenen dürften als mechanische Ursache für die Verschlechterung der Leberdurchblutung hauptsächlich in Frage kommen. Beim hyperthermischen Bad besteht eine thermoregulatorische Überwertigkeit über die kreislaufregulierenden Maßnahmen. Die Organdurchblutung wird gegen-

über der wärmeabführenden Hautdurchblutung zurückgestellt.

Aus unseren Arbeiten ist zu ersehen, daß die angewendeten physikalischen Maßnahmen zu keiner gesetzmäßigen Steigerung der Leberclearance führen.

# L I T E R A T U R

(1) H. E. Bock. K. Graf und H. Hensel
Klin. Wschr. 35,487 (1957)

(2) S. E. Bradley, F. J. Ingelfinger, G. P. Bradley und J. J. Curry
J. Clin. Invest. 24,890 (1945)

(3) L. Demling und R. Gromotka
Klin.Wschr. 37,1133 (1959)

(4) L. Demling und R. Gromotka
Klin.Wschr. 35,1206 (1957)

(5) L. Demling und R. Gromotka
Klin. Wschr. 38,599 (1960)

(6) L. Demling, R. Gromotka und H. Bunde
Zeitschr.f.Kreislauff. 48,225 (1959)

(7a) F.Ekart:zitiert bei Nummer (28) des Literaturverzeichnisses

(7) E. L. Dobson, G. F. Warner, C.R. Finney und M. E. Johnstone
Circulation, 7,690 (1953)

(8) R. Falkner, A. Neumayr und H. Vetter
Synposion über die klinische Anwendung radioaktiver Isotope
Bad Gastein, Januar 1954, Strahlentherapie Sonderband 1955

(9) H. Gauer, Dt. med. Journ., 6,462 (1955)

(10) W. Grab, S. Janssen und H. Rein
Klin. Wschr. 8,1539 (1929)

(11) J. Grayson, J. Physiol. (London) 114,419 (1951)

(12) J. Grayson, J. Physiol. (London) 108,47P (1949)

(13) J. Grayson, J. Physiol. (London) 118 54 (1952)

(14) R. Höfer, A. Neumayr, O. Parzer und H. Vetter
Klin. Wschr. 33,792 (1955)

(15) R. Höfer und H. Vetter
Radiogold und Bromsulfaleinclearance des Plasmas als klin. Test der Leberfunkt.: Radioakt. Isotope in Klinik und Forschung, 3. Band, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1958 S. 115

(16) J. Jankowiak, J. Rachlewicz, Z. Tysper, A. Wojtczak
Der Wasserhaushalt des Organismus bei Überwärmungsbädern nach Walinski, aus Schriftenreihe d. ärztl. Fortbild., VEB-Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1959) Band VI: Physik. Therapie und Balneol. Seite 239

(17) P. Kummer, A. Ott, München
Med. Wschr. 52,2399 (1959)

(18) H. Kinzelmeier, F. Wolf und N. Hennig
Gastroenterol. 91,303 (1959)

(19) G. Landes, P. Kummer, München
Med. Wschr. 40,1525 (1958)

(20) K. Matthes und X. Malikiosis
Dt. Arch. Klin. Med. 179,500 (1936)

(21) A. Neumayr in Fortschr. d. Gastroenterol., Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1960) Seite 280

(22) A.Neumayr, Wiener Z. inn. Med. 37,1 (1956)

(23) P. Schölmerich und H. Zipp
Arch. physik. Therapie 5,153 (1953)

(24) H. Schwiegk, Naunym-Schmiedebergs Arch. exp. Path. und Pharmak. 168,693 (1932)

(25) C. W. Sheppard, G. Jordan, P. F. Hahn,
Amer. J. Physiol. 164, 345 (1951)

(26) T. Sjöstrand, Acta phys. Scand. 26,312 (1952)

(27) W. Springorum, Klin. Wschr. 17,11 (1938)

(28) K. H. Thieze, Balneotherapie bzw. Hydrotherapie in ihrer Wirkung auf Herz und Kreislauf, aus Schriftenreihe d. ärztl. Fortbild., VEB-Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, (1959) Bd. VI. Physikal. Therapie und Balneol., Seite 86

(29) H. Venrath, Zschr. f. Kreislauff. 46,612 (1957)

(30) H. Vetter, R. Falkner and A. Neumayr
J. Clin. Invest. 33,1594 (1954)

Zur Auswertung der Ergebnisse benützten wir:

A. Lindner: Statistische Methoden, Birkhäuser-Verlag Basel und Stuttgart 1957

Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage J. R. Geigy S. A. (1960)

Für die Überlassung des Laborplatzes und für die großzügige Bereitstellung von Arbeitsmitteln bin ich Herrn Priv. Doz. Dr. H.W. Pabst besonders dankbar.

In dankenswerter Weise unterstützten mich bei der Durchführung meiner Versuche Fräulein Dr. S. Schendel und Fräulein I. Schwerdtfeger. Eine wertvolle Hilfe war mir Fräulein D. Pattock.

# L E B E N S L A U F

Ich wurde am 29. 6. 1936 in Wassertrüdingen/Mittelfranken als einziges Kind des Schmiedemeisters Georg Peller und seiner Ehefrau Sofie, geb. Mirlach, geboren.

1942 trat ich in Bevergern bei Rheine/Westfalen in die Volksschule ein und wechselte 1943 auf die Schule in Caputh bei Potsdam über. Nach Kriegsende besuchte ich in München die Volksschule bis zum Abschluß der 5. Klasse.

Von 1947 - 1956 war ich Schüler der Gisela-Oberrealschule in München, wo ich 1956 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1956/57 begann ich das Medizinstudium an der Universität München. Nach 5 Fachsemestern in München beendete ich das vorklinische Studium 1959 mit der ärztlichen Vorprüfung.

Meine ärztliche Ausbildung setzte ich mit dem klinischen Studium im Sommersemester 1959 in München fort. Nach einem Semester in Innsbruck (Wintersemester 1959/60) studierte ich weiter an der hiesigen Fakultät. Nach Abschluß des 6. klinischen Fachsemesters legte ich im Frühjahr 1962 die ärztliche Prüfung vor dem Prüfungsausschuß der Universität München ab. Das Staatsexamen beendete ich am 25. Juli 1962 mit der Urteil "Sehr gut". Meine Medizinalassistenten-Zeit beginne ich im November 1962 im Rieder-Institut der Universität München.